

DAS VERHALTEN DER MITOTISCHEN AKTIVITÄT IN DER HAARMATRIX
UNTER DEM EINFLUSS DER ANTIKOAGULANTIEN
LIQUEMIN, ELEPARON UND THROMBOCID

von

DARIUSCH DJAHANSCHAH

1968.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554405_0070

Aus der Klinik für Haut- und Geschlechtskrankheiten
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Prof.Dr.med. G.W.Korting)

DAS VERHALTEN DER MITOTISCHEN AKTIVITÄT IN DER HAARMATRIX
UNTER DEM EINFLUSS DER ANTIKOAGULANTIEN
LIQUEMIN, ELEPARON UND THROMBOCID

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät

der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

DARIUSCH DJAHANSCHAH

aus Schiras, Iran

MAINZ 1965

Dekan: Professor Dr. G.W.Korting
Referent: Professor Dr. Braun-Falco
Korreferent: Professor Dr. G.W.Korting
Tag der mündl.Prüfung: 26. Mai 1965

Gesamtherstellung: Ditters Bürodienst Mainz

MEINEN ELTERN
IN DANKBARKEIT
GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

Einleitung und literarische Übersicht	1
1. Die Bedeutung der Haarmatrix für das Haarwachstum	1
2. Der Haarwachstumszyklus	2
3. Die Haarwachstumswelle und ihre Synchronisation	3
Chemie und Biochemie von	
1. Liquemin	4
2. Eleparon	5
3. Thrombocid	6
Klinische Beobachtungen über Haarausfall durch Antikoagulantien .	6
Material und Methodik	10
Versuchsergebnisse	13
1. Die normale Mitoserate in den Haarbulbi im Leerversuch ...	13
2. Die Beeinflussung der Mitoserate in den Haarbulbi durch Liquemin, Eleparon und Thrombocid	13
I. Liquemin	13
II. Eleparon	14
III. Thrombocid	15
Besprechung der Ergebnisse	17
Zusammenfassung	21
Anhang: Tabellen und Diagramme	23
Literaturverzeichnis	27

EINLEITUNG UND LITERARISCHE ÜBERSICHT

Die Antikoagulantientherapie gehört zweifellos zu den hervorragenden Fortschritten der modernen Medizin und ist heute aus der Behandlung der thromboembolischen Krankheiten und des Herzinfarktes nicht mehr wegzudenken (BLOCK, W.J.Jr., L.CRUMPACKER, T.DRY und R.P.GAGE 1952; WAALER, B.A. 1957; OWREN, P.A. 1958).

Unter den Nebenwirkungen dieser Medikamente spielt der diffuse Haarausfall eine bedeutsame Rolle. Besonders unangenehm und belästigend wird er aber naturgemäß von weiblichen Patienten empfunden.

Es haben sich daher zahlreiche Autoren mit dem Problem des Haarausfalles nach Antikoagulantienanwendung befaßt und versucht, die Ursache und die Prophylaxe dieser Nebenwirkung zu erforschen (MERZ 1950; JOHOW und THIES 1952; FISCHER, BIRCHER und REICH 1953; KRANZ 1953, THOMASHECK 1954; HIRSCHBOECK, MADISON und PISCIOTTI 1954; KUSKE und SOLTERMANN 1954; BOCK 1957; BELLER 1960; JÜRGENS 1960).

Auf die Arbeiten dieser Autoren gehen wir ausführlich unten im Abschnitt "Klinische Beobachtungen über Haarausfall durch Antikoagulantien" ein.

Die Aufgabe der vorliegenden Arbeit ist nun, tierexperimentell den Effekt von drei klinisch häufig angewandten Antikoagulantien - Liquemin, Eleparon und Thrombocid - auf das Haarwachstum festzustellen. Dabei haben wir uns als Gradmesser für das Haarwachstum der Zählung der Mitosen in den Haarbulbi bedient und folgten methodisch der Arbeit von H.OHNACKER (1960).

Zum Verständnis unserer Arbeit erscheint es uns angebracht, im folgenden einige wichtige Ergebnisse der Biologie des Haarwachstums zu erwähnen.

1. Die Bedeutung der Haarmatrix für das Haarwachstum

Anatomisch betrachtet besteht das Haar aus zwei Anteilen:

1. aus der in der Cutis liegenden Haarwurzel und
2. aus dem aus der Haut hervorragenden Haarschaft.

Die Wurzel ist unten zwiebförmig verdickt (Bulbus) und sitzt auf der bindegewebigen Haarpapille, die der Ernährung des Haares dient.

Nach AUBER (1952), MONTAGNA und van SCOTT (1958) wird nun als Haarmatrix derjenige Teil des Bulbus bezeichnet, der unterhalb des größten Durchmessers der Papille liegt. Die in diesem Abschnitt vorhandene mitotische Ak-

tivität ist für das Haarwachstum allein maßgebend, da die oberhalb davon zu beobachtende Proliferation der Matrixzellen zu gering ist, um für das Haarwachstum eine Bedeutung zu haben (BRAUN-FALCO 1962; H.OHNACKER 1960).

2. Der Haarwachstumszyklus

Im Gegensatz zur Proliferation der Epidermis oder der Talgdrüsensekretion erfolgt das Haarwachstum nicht kontinuierlich während des ganzen Lebens, sondern es verläuft in rhythmischen Perioden, dem sogenannten Wachstumszyklus.

Diese aufeinanderfolgenden Wachstumsvorgänge an den Haaren sind im wesentlichen bei allen Säugetieren gleich (STÖHR 1903; DANEEL 1941; CHASE 1954).

DRY (1926) hat es als erster unternommen, diese Haarentwicklung bei Mäusen einzuteilen. Er unterscheidet drei Hauptstadien:

- a. Die Anagenphase; sie ist gekennzeichnet durch die Proliferation des Haarkeimes, die Bildung der Haarzwiebel und die Produktion des Haares.
- b. Die Catagenphase ist das kurze Übergangsstadium zur Ruheperiode, in der die Proliferation nachläßt und die Ausbildung eines neuen Haarkeimes erfolgt.
- c. Die Telogenphase ist die Ruheperiode, welche beginnt, wenn das Kolbenhaarwachstum abgeschlossen ist. Eine mitotische Aktivität ist in diesem Stadium nicht mehr vorhanden.

CHASE, RAUCH und SMITH (1951) unterteilen das Anagen wiederum in 6 verschiedene Unterstadien, um die in diesem Zeitabschnitt ablaufenden Entwicklungsstufen des Haares vom Haarkeim bis zum fertigen Kolbenhaar besser differenzieren zu können.

Im Anagen I bis IV, das etwa drei bis vier Tage dauert, findet die vollständige Ausbildung des Haarfollikels statt. Im Anagen V, das ungefähr zwei Tage umfaßt, verdickt sich der Follikel nur noch; die Haarspitze schiebt sich in die Epidermis vor. Im Anagen VI, das acht bis neun Tage dauert, wird das Haarwachstum äußerlich sichtbar (CHASE 1954).

Das Maximum der mitotischen Aktivität in der Haarmatrix liegt im Anagen VI und wird um den 12. Tag herum erreicht.

3. Die Haarwachstumswelle und ihre Synchronisation

Bei einigen Säugetierarten, z.B. bei Mäusen, Ratten, Hamstern, Hasen, Katzen, Chinchillas und Meerschweinchen, wie auch beim Menschen, erfolgt das Wachstum einer Haargeneration nicht synchron an allen Körperstellen; es beginnt vielmehr in einer bestimmten Region, von der es sich gesetzmäßig über den Körper wellenförmig ausbreitet. Bei der Maus nimmt die Haarwachstumswelle vom Kopf und von der Bauchseite ihren Ausgang und läuft von hier aus beiderseits über die Flanken hoch zum Rücken (COLLINS 1918; DRY 1926; BUTCHER 1934; 1951; HADDOW, ELSON, ROE, RUDALL und TIMMIS 1945; FRASER 1951; BORUM 1954; MOHN 1958). Die Wachstumsvorgänge sind von der Jahreszeit nicht abhängig, wohl aber von der Tageszeit, vom Fütterungszustand und den Fütterungszeiten sowie vom Alter der Tiere (ORTIZ-PICON 1933; CARLETON 1934; BLUMENFELD 1939; 1942; COOPER und FRANKLIN 1940; BULLOUGH 1948 a, b; BULLOUGH 1949 b; BULLOUGH und EISA 1950; BULLOUGH 1952). Hierauf ist bei experimentellen Untersuchungen zu achten.

Für unsere Versuche war es jedoch erforderlich, synchronisiertes Haarwachstum zu erhalten, um den Fehler auszuschalten, der durch die verschiedenen Haarwachstumsphasen im untersuchten Hautbezirk entstehen würde.

Zur Synchronisation des Haarwachstums in einem umschriebenen Hautbezirk hat sich die Methode der Epilation im Kolbenhaarstadium bewährt (COLLINS 1918; DAVID 1934; CHASE 1954, 1955). Die Epilation von Kolbenhaaren löst einen neuen synchronisierten Haarzyklus im Epilationsbereich aus.

Nimmt man die Anzahl der Mitosen in der Haarmatrix als Maß für die Beeinflussung des Haarwachstums durch Medikamente oder andere Reize, so ist nach H. OHNACKER (1960) der 10. bis 12. Tag nach der Epilation für die Zählung der Mitosen am besten geeignet, da in dieser Phase die höchste mitotische Aktivität besteht.

BRAUN-FALCO (1962) fand am 12. Tag nach der Epilation, also im Anagen VI, bei mit Colchizin vorbehandelten Tieren $16,98 \pm 0,70$ Mitosen pro Haarbulbus als Maximum der mitotischen Aktivität. Von $1,93 \pm 0,25$ Mitosen im Anagen I bis II steigt die Mitosenzahl pro Haarbulbus bis zu diesem genannten Maximum am 12. Tage nach der Epilation an, um danach zwischen dem 18. und 20. Tag sprunghaft abzufallen und gegen Ende der Telogenphase am 26. Tag, den Wert von $0,113 \pm 0,027$ zu erreichen.

Bei der Auszählung der Mitosen im histologischen Präparat besteht eine Fehlermöglichkeit darin, daß sich die Telophasen von Ruhekernen nicht unter-

scheiden. Zur Vermeidung dieses Fehlers ist die Vorbehandlung der Tiere mit Colchizin angezeigt. Colchizin hält praktisch alle Mitosen in der Metaphase an (DUSTIN 1934, 1939; LIST 1934; BRUES 1936; SENTEIN 1942 a, b); die Metaphase läßt sich aber im Mikroskop gut von Ruhekernen unterscheiden. Ohne Colchizinvorbehandlung ist die mittlere Mitosenzahl pro Haarbulbus um das Zehnfache geringer; woraus hervorgeht, daß durch die Vorbehandlung mit Colchizin nicht nur keine Verfälschung, sondern erst die exakte Erfassung der wahren Mitoserate ermöglicht wird. Das Verhältnis 10 : 1 von vorbehandelten und unbehandelten Tieren bleibt in allen Haarwachstumsphasen gewahrt (BRAUN-FALCO 1962). Es kommt also bei geeigneten Dosen von Colchizin weder zu einer Hemmung noch zu einer Vermehrung der in die Prophase eintretenden Ruhekerne. Diese geeignete Dosis liegt bei 0,1 mg Colchizin pro Maus, wobei innerhalb der ersten vier bis fünf Stunden nach der Applikation dieser Menge keine Änderung der normalen Mitoserate erfolgt; erst nach Ablauf von fünf Stunden muß man mit einer allgemeinen Hemmung der mitotischen Aktivität in der Epidermis und damit in der Haarmatrix rechnen (BULLOUGH 1949).

CHEMIE UND BIOCHEMIE VON LIQUEMIN, ELEPARON UND THROMBOCID

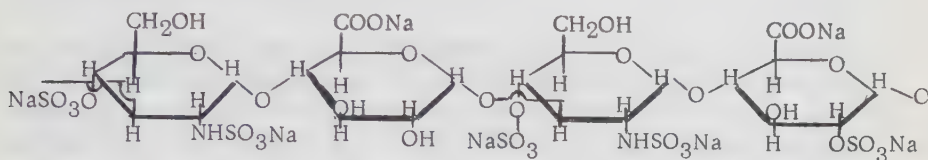
1. Liquemin

Liquemin = Heparin wurde von McLEAN im Jahre 1916 entdeckt. Die Kohlenhydratnatur dieser Substanz erkannte HOWELL 1924. JORPES stellte erstmals die Bausteine Uronsäure und Glucosamin fest.

Heparin, ein Mucopolysaccharid-Schwefelsäureester, wird aus Tierorganen, vor allem aus Bindegewebsmastzellen von Leber und Lunge, gewonnen; es weist unterschiedliche Polymerisations- und Sulfurierungsgrade auf, sowohl bei verschiedenen Tierarten als auch bei ein und derselben Species (LEUTHARDT 1963).

Es handelt sich beim Heparin um variable Gemische von Mucoitin-Mono-, di- und tri-Schwefelsäuren. Im einzelnen sind die Bausteine d-Glucosamin, d-Glucuronsäure und Schwefelsäure; die Schwefelsäure ist z. T. an die Hydroxylgruppe des Glucosamins gebunden. Nach neueren Untersuchungen ist ein Teil der Schwefelsäurereste sulfonamidartig an die Aminogruppen des Glucosamins gebunden: $-NH\text{SO}_3H$.

Für das Heparin wurde auf Grund dieser Erkenntnisse die nachstehende Struktur vorgeschlagen (LEUTHARDT 1963):



Zu dieser Gesamtformel ist zu sagen, daß sie in verschiedenen Einzelheiten noch nicht feststeht, weshalb bis heute auch die sichere Basis für eine Total-synthese des Heparins fehlt.

Die klinisch-therapeutisch bedeutsame Eigenschaft des Heparins ist seine gerinnungshemmende Wirkung, die jedoch in allen Einzelheiten noch nicht geklärt ist. Es ist jedoch sicher, daß Heparin als ein Antithromboplastin bzw. Antiprotrothrombin in die erste und als ein Antithrombin in die zweite Gerinnungsphase eingreift. Außerdem fördert Heparin die Auflösung eines schon bestehenden Thrombus (Fibrinolyse bzw. Thrombolyse, HALSE 1950, SCHMID, SCHEIFFARTH, WITTE und ROSCHINSKY 1958; SCHÖLL und SCHEFFLER 1957).

Darüber hinaus sind aber heute eine Reihe von biochemischen Allgemeinwirkungen des Heparins bekannt. So beeinflußt es z.B. die Eliminierung von Na- und K-Ionen; es fördert die Blutzirkulation, offenbar infolge seiner Vasoaktivität. Auch im Energiestoffwechsel scheint es Angriffspunkte zu haben: Man nimmt z.B. an, daß es die Brenztraubensäure stabilisiert und die Fumarase hemmt. Andere, heute mancherorts schon therapeutisch ausgenutzte Eigenschaften sind seine Lipolyse, Spasmolyse und Hyaluronidasehemmung. - Zahlreiche weitere Wirkungen werden noch diskutiert (ZUKSCHWERDT und THIES 1960).

Über die antimitotische Wirkung von Heparin, die in unserem Zusammenhang besonders interessiert, liegen bereits mehrere Untersuchungen vor (z.B.: LIPPMANN 1957, DITTMAR 1958, AGOSTINO 1962, LANDSBERGER 1962 und 1963).

2. Eleparon

Dieses von dem LUITPOLD-Werk (München) entwickelte Sofortantikoagulans ist ein aus tierischen Organen nach einem besonderen Verfahren hergestellter Mucopolysaccharidpolyschwefelsäureester.

Vergleichende Untersuchungen von Eleparon mit Nativ-Heparin ergaben, daß es sich bei dem Präparat Eleparon um eine relativ heparinähnliche Substanz handelt.

Unterschiede zum Nativ-Heparin bestehen in dem höheren Schwefelgehalt und der etwas größeren Viskosität des Eleparons; auch sind Unterschiede in der optischen Aktivität vorhanden. Das Molekulargewicht beider Substanzen beträgt dagegen übereinstimmend 16.000; ebenso gleichen sich das metachromatische Verhalten und die Farbreaktionen auf Glucuronsäure, Glucosamin und Kohlenhydrat.

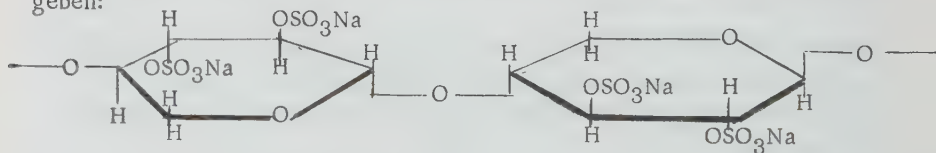
Wirkungsmäßig in bezug auf die Gerinnungshemmung hat Eleparon die gleichen Angriffspunkte wie Heparin: Als Antithromboplastin und Antiprothrombin hemmt es die Prothrombin-Thrombin-Umwandlung und als Antithrombin die Fibrinbildung. Auch hat es, wie Heparin, fibrinolytische Eigenschaften (KAUTZSCH 1956).

Über allgemeine Stoffwechselwirkungen des Eleparons liegen bislang noch keine eingehenden Untersuchungen vor.

3. Thrombocid

Thrombocid, von der Firma BENE-CHEMIE (München-Solln) hergestellt, wird aus pflanzlichen Ausgangsstoffen halbsynthetisch gewonnen. Im Gegensatz zu den inhomogenen Heparinen und Heparinkörpern liegt hier ein chemisch einheitliches und standardisiertes Produkt vor. Der Schwefelgehalt ist höher als bei Heparin und Eleparon; das Molekulargewicht beträgt nur 3.000. Metachromatisches Verhalten und die einzelnen Farbreaktionen sind dagegen analog dem Nativ-Heparin.

Als chemische Grundstruktur für das Thrombocid wird folgende Formel angegeben:



In gerinnungsphysiologischer Hinsicht besitzt Thrombocid qualitativ dieselben Eigenschaften wie Nativ-Heparin. Die Wirksamkeit von Thrombocid beträgt dagegen nur ungefähr 1/3 bis 1/2 derjenigen von Heparin; HALSE fand unter

variieren Bedingungen für Thrombocid 30 bis 40% der Heparinwirkung; ASTRUP, FLYGER und GORMSEN ermittelten mit ihrer Standardisierungs- methode eine Relation Thrombocid/Heparin von 1 : 3.

Die biochemischen Allgemeinwirkungen sowie auch die pharmakologischen Effekte stimmen in wesentlichen Punkten mit denen des Nativ-Heparin überein.

KLINISCHE BEOBACHTUNGEN ÜBER HAARAUSFALL DURCH ANTIKOAGULANTIEN

MERZ (1950) hat als erster über Haarausfall nach Heparinanwendung berichtet. Danach wurde von verschiedenen Autoren eine umfangreiche Kasuistik über diese Nebenwirkung der Antikoagulantientherapie zusammengetragen (JOHOW und THIES 1952; FISCHER, BIRCHER und REICH 1953, KRANZ 1953, THOMASCHECK 1954; KUSKE und SOLTERMANN 1954; BOCK 1957; BELLER 1960). Dabei wurde das Auftreten von Alopecie in bezug auf die Ausdehnung, den unterschiedlichen Befall der Geschlechter und der verschiedenen Lebensalter, die Dosisabhängigkeit, die Behandlungsdauer, die Wahl des Antikoagulans, den Zeitpunkt des Alopeciebeginns nach Einsetzen der Behandlung sowie die Prognose des Haarausfalles erörtert.

FISCHER und Mitarbeiter vergleichen den Haarausfall mit demjenigen nach Schwermetallvergiftungen, wie z.B. nach Thallium, und nach schweren toxischen Zuständen; die Autoren bezeichnen ihn dementsprechend als Alopecia diffusa chronica. Auch KUSKE und SOLTERMANN sowie HIRSCHBOECK, MADISON und PISCIOTTA deuten den Haarausfall als toxische Wirkung der Antikoagulantien. BELLER sah eine klinische Übereinstimmung mit der Alopecie, wie sie gelegentlich bei Frauen nach Geburten beobachtet wird. BEUTNAGEL und FRIEDRICH diskutieren die Möglichkeit, daß der vereinzelt bei Wöchnerinnen beobachtete Haarausfall mit dem Absinken des Cholesterinspiegels im Blut zusammenhängt. JOHOW und THIES fanden jedoch nach Antikoagulantiengabe (Thrombocid) keinen Abfall des Blutcholesterinspiegels.

Alle genannten Autoren beobachteten eine mehr oder weniger stark ausgeprägte diffuse Alopecia totalis des Kopfhaares; Ausfall der sekundären Geschlechtshaare wurde lediglich von HIRSCHBOECK und Mitarbeitern bei einigen Patienten gesehen. Die Ausdehnung des Haarausfalles scheint nicht nur

von der Dosis, sondern auch von der Wahl des Antikoagulans abzuhängen. MERZ fand bei 66% seiner mit Heparin behandelten Patientinnen eine sich über den ganzen Kopf erstreckende Alopecie, die besonders an den Schläfen ausgeprägt war. Nach Thrombocidbehandlung stellte THOMASCHECK eine fast totale Alopecie bei 89 bis 99% aller Fälle fest. BELLER berichtet allerdings, daß auch bei unbehandelten Phlebothrombosen in etwa 30% Haarausfall auftritt; nach Heparinanwendung steigert sich diese Zahl auf 60%, nach Heparinoiden auf 80 bis 100%, wobei auch dieser Autor nach Heparinoiden eine nicht unbeträchtliche Zahl von totalen Alopecien beobachtete.

FISCHER und Mitarbeiter sowie CORNBLEET und HOIT sahen Alopecien auch nach Gaben von Antikoagulantien vom Typ der Cumarine, so daß jede Art von Antikoagulantientherapie mit der Komplikation des Haarausfalles behaftet zu sein scheint.

Die Kombination von kurzwirkenden Antikoagulantien (Heparin, Heparinkörper und Heparinoide) mit Cumarinen (Dicumarol oder Tromexan) steigert den Haarausfall um etwa weitere 25% (FISCHER).

In bezug auf die Dosisabhängigkeit glaubt MERZ für das Heparin, daß 100 000 bis 150 000 IE Heparin nötig seien, um eine Alopecie hervorzurufen; sonst sei jedoch die Intensität des Haarausfalles von der Dosis relativ unabhängig (zit. nach THOMASCHECK).

Für das Thrombocid fand THOMASCHECK bei 7.000 mg eine Alopecierate von 99%, bei Dosen bis 4.200 mg eine solche von 89%. Demgegenüber sind HIRSCHBOECK und Mitarbeiter der Meinung, daß eine Beziehung zwischen Intensität des Haarausfalles und Dosis nicht besteht.

Hinsichtlich der Geschlechtsverteilung fanden FISCHER und Mitarbeiter eine Alopecie bei 44% der behandelten Männer und bei 68% der Frauen.

Außerdem stellten die Autoren fest, daß mit zunehmendem Alter der Patienten der Haarausfall geringer wird; FISCHER und Mitarbeiter betonen aber, daß die Unterschiede diesbezüglich gering und infolge der kleinen Patientenzahl statistisch nicht signifikant sind.

Die Behandlungsdauer hat erfahrungsgemäß offenbar keinen Einfluß auf das Auftreten und den Schweregrad des Haarausfalles.

Alle bisher genannten Autoren stellen fest, daß der Haarausfall ziemlich genau acht Wochen nach Beginn der Antikoagulantientherapie auftritt, wie dies auch für den Haarausfall nach Gravidität, nach Infektionskrankheiten und

schweren Systemerkrankungen sowie bei psychischen Krankheiten bekannt ist (KLIGMAN). Eine Erklärung hierfür konnten sie nicht geben.

Von einigen wenigen Prozenten der Fälle abgesehen ist die Prognose der Alopecie in der überwiegenden Zahl der Fälle gut: Etwa 6 bis 8 bis 10 Wochen nach Beginn des Haarausfalles kommt es zu neuem Haarwachstum; nach THOMASCHECK beginnt der neue Haarflaum sich bereits nach 14 Tagen zu bilden.

In den allermeisten Fällen erfolgt der neue Haarwuchs in gleicher Dichte und Qualität. Es werden jedoch auch vereinzelt Fälle beschrieben, bei denen vorher glattes Haar lockig nachwuchs und umgekehrt.

Es hat schließlich auch nicht an Versuchen gefehlt, den Haarausfall durch therapeutische Maßnahmen zu verhindern. THOMASCHECK empfiehlt die Gabe von an Milcheiweiß gebundenem Vitamin D₂; in 94% seiner Fälle war diese Behandlung erfolgreich insoweit, als es nur zu geringer bis mäßiger Haarschädigung kam. Die Vitamingabe muß jedoch gleichzeitig mit Beginn der Antikoagulantientherapie einsetzen; zu einem späteren Zeitpunkt verhindert sie den Haarausfall nicht mehr.

Andere therapeutische Maßnahmen, wie sie z.B. FISCHER und Mitarbeiter mit Redoxon, Renerva, Becozym oder einem Polyvitaminpräparat durchführten, beeinflussten den Haarausfall nicht.

MATERIAL UND METHODIK

Für unsere Versuche verwendeten wir ausschließlich 21 Tage alte männliche Albinomäuse vom Stamm C3H/Hen. Insgesamt setzten wir 90 Tiere für die im folgenden beschriebenen drei Versuchsserien ein.

Im Alter von 21 Tagen befinden sich die Tiere im Telogenstadium des ersten Haarwuchszyklus. Jeder Versuch begann damit, daß die Mäuse zu diesem Zeitpunkt am kaudalen Rückenabschnitt auf einer Fläche von ca. 3 bis 4 cm² durch manuelles Auszupfen der Haare in Äthernarkose epiliert wurden. 10 Tage später, während welcher die Tiere unter absolut gleichen Bedingungen, wie Nahrung, Temperatur usw. gehalten wurden (siehe H.OHNACKER 1960), injizierten wir die zu prüfenden Antikoagulantien zusammen mit Colchizin subkutan unter die behaarte vordere Rückenhaut; dabei wurde das Colchizin jeweils gesondert appliziert. Fünf Stunden nach den Injektionen töteten wir die Tiere durch Schlag auf den Kopf, excidierten das epilierte Hautstück in zwei gleichen Teilen und breiteten die Hautläppchen flach auf einer Korkplatte aus. Ohne sie zu dehnen, hefteten wir die Hautstücke dann an den Ecken mit Stecknadeln fest. Die Hautläppchen fixierten wir 12 Stunden lang mit Bouin'scher Lösung. Danach wurde die Entwässerung der Präparate durch Alkohol in steigender Konzentration, Methylbenzoat und Benzol vorgenommen. Die Einbettung erfolgte in Paraffin (bei 60°C 12 Stunden). Hiernach wurden von jedem Hautläppchen acht Serienschnitte von 6 μ Dicke angefertigt. Es wurde darauf geachtet, daß die Haarfollikel bei der Schnittführung längs getroffen wurden. Die Entparaffinierung der Schnitte erfolgte in der üblichen Weise. Gefärbt wurde mit Haemalaun nach HANSEN (10 Minuten) und mit 0,1% Erythrosin (2 Minuten), die anschließende Entwässerung geschah mit Alkohol in aufsteigender Reihe. Der Alkohol wiederum wurde durch Xylol entzogen. Zuletzt schlossen wir die Präparate in Kanadabalsam ein.

Die Auszählung der Mitosen in den Haarbulbi unter dem Mikroskop erfolgte, wie an anderer Stelle dargelegt (S.2), nur bis in Höhe der Papillenspitze. Zur Vermeidung mehrfacher Zählung der gleichen Bulbi werteten wir die Mitosen nur in jedem achten Schnitt aus. Von jedem Versuchstier wurden so die Mitosen von je 250 Haarfollikeln gezählt.

Die von uns getesteten Antikoagulantien Liquemin, Eleparon und Thrombocid wendeten wir, wie die folgenden Tabellen 1 bis 3 zeigen, in verschiedenen Dosierungen bei gleichen Injektionsvolumina an.

Tabelle 1: Liquemin

(1 Ampulle Liquemin zu 5 ml enthält 25.000 E Heparin)

Gruppe	Tierzahl	ml Liquemin	IE Liquemin	Injekt.-Volumen
I	5	0,4	2.000	0,4
II	4	0,2	1.000	0,2
III	5	0,04	200	0,2
IV	5	0,008	40	0,2
V	4	0,0016	8	0,2
VI	5	0,00032	1,6	0,2

Tabelle 2: Eleparon

(1 Ampulle Eleparon zu 2 ml enthält 10.000 E Heparinoid)

Gruppe	Tierzahl	ml Eleparon	E Eleparon	Injekt.-Volumen
I	5	0,4	2.000	0,4
II	4	0,2	1.000	0,2
III	5	0,04	200	0,2
IV	5	0,008	40	0,2
V	5	0,00032	1,6	0,2

Zusätzlich zu den Injektionen dieser verschiedenen Dosen gaben wir jedem Versuchstier eine zweite Injektion von 0,1 mg Colchizin in 0,25 ml Injektionsflüssigkeit.

Die Mitosenzahl dieser drei Versuchsserien verglichen wir mit dem Mittelwert der Mitosen aus zehn Leerversuchen, welche wir mit physiologischer Kochsalzlösung (0,2 ml) und ebenfalls 0,1 mg Colchizin ansetzten.

Tabelle 3: Thrombocid
(1 Ampulle Thrombocid zu 1 ml enthält 50 mg Heparinoid)

Gruppe	Tierzahl	ml Thrombocid	mg Thrombocid	Injekt. -Volumen
I	4	0,4	20	0,4
II	4	0,2	10	0,2
III	4	0,04	2	0,2
IV	3	0,008	0,4	0,2
V	4	0,0016	0,08	0,2
VI	4	0,00032	0,016	0,2

Für jede der verschiedenen Konzentrationen der getesteten Antikoagulantien setzten wir zwischen drei und fünf Albinomäuse ein, wie aus den vorstehenden Tabellen 1 bis 3 hervorgeht. Es wurden jeweils die Mittelwerte der gezählten Mitosen errechnet und die mittlere Abweichung der Mittelwerte bestimmt. Jeder dieser Mittelwerte wurde dann mit dem Mittelwert der Mitosen der Leerversuche mit Hilfe des Student-Testes auf statistisch signifikanten Unterschied geprüft. Die Signifikanz wurde von den Tabellen "Signifikanzschranken der Studentverteilung" in Documenta GEIGY, Wissenschaftliche Tabellen, 6. Auflage, 1960, Seite 32, abgelesen.

VERSUCHSERGEBNISSE

1. Die normale Mitoserate in den Haarbulbi im Leerversuch mit physiologischer Kochsalzlösung und Aqua destillata

Um für die Ergebnisse unserer Versuche einen Vergleichswert zu erhalten, führten wir Leerversuche zur Ermittlung der normalen Mitoserate im Haarbulbus durch. Unter den gleichen experimentellen Bedingungen wie in den Hauptversuchen injizierten wir zu diesem Zweck 10 männlichen Albinomäusen, die 21 Tage alt waren, 10 Tage nach der Epilation eines umschriebenen Hautbezirks 0,2 ml 0,9%ige Kochsalzlösung und 0,25 ml Colchizininlösung entsprechend 0,1 mg Colchizin; dabei verwendeten wir das von der Firma CIBA hergestellte Colcemide (Desacetylmethylcolchizin).

Unser praktisches Vorgehen ist im Kapitel Methodik (siehe Seite 10) nachzulesen. Danach wurden, nach einer Einwirkungsdauer der Kontrolllösung von 5 Stunden die Mitosen von insgesamt 2.500 Haarbulbi (250 Bulbi pro Maus) untersucht.

Als Ergebnis unserer Leerversuche (Ansatz der Leerversuche: siehe Kapitel Methodik) fanden wir nun einen Mittelwert von $12,26 \pm 0,670$ Mitosen pro Haarbulbus. Dieser Wert liegt etwas niedriger als derjenige, den BRAUN-FALCO (1962) als normale Mitoserate bei mit Colchizin vorbehandelten Tieren angibt; er fand am 10. Tag des durch Epilation künstlich eingeleiteten Haarzyklus $14,20 \pm 1,40$ Mitosen im Haarfollikel. Die von uns gezählten Einzelwerte sind in Tabelle IV im Anhang aufgeführt.

In einer zweiten Leerversuchsserie (Versuchszahl: 6) prüften wir unter gleichen Bedingungen die mitotische Aktivität nach Injektion von Aqua destillata. Es ergab sich im Vergleich zu physiologischer Kochsalzlösung ein übereinstimmender Wert: $12,420 \pm 1,422$ Mitosen pro Bulbus (Einzelwerte siehe Tabelle V im Anhang).

2. Die Beeinflussung der Mitoserate in den Haarbulbi durch Heparin (Liquemin), durch einen Heparinkörper (Eleparon) und durch ein Heparinoid (Thrombocid)

I. Heparin

Für die Liquemintestserie verwendeten wir 28 männliche Albinomäuse, welche 21 Tage alt waren. 10 Tage nach der Epilation wurden die Tiere in 6

annähernd gleiche Gruppen geteilt und mit verschiedenen Dosen von Liquemin behandelt. Die Verdünnung des Präparates erfolgte mit physiologischer Kochsalzlösung; die Einwirkungsdauer des Medikamentes betrug in allen Fällen 5 Stunden. Gleichzeitig mit der Injektion der nachstehend aufgeführten einzelnen Dosen wurde stets 0,1 mg Colchizin in 0,25 ml Injektionsvolumen verabfolgt (siehe Kapitel Material und Methodik Seite 10 bis 12).

a. 2000 E Liquemin pro Maus

Diese höchste von uns angewendete Dosis wurde von den Tieren, wie auch die weiter unten beschriebenen niedrigeren Dosen, reaktionslos vertragen; zumindest war im äußeren Verhalten der Tiere kein Unterschied zu den Kontrolltieren zu erkennen.

Anzahl der Versuchstiere: 4 Albinomäuse.

Mittlere Mitoserate pro Haarbulbus: $\underline{8,372} + \underline{1,658}$

b. 1000 E Liquemin pro Maus

Anzahl der Versuchstiere: 5 Albinomäuse.

Mittlere Mitoserate pro Haarbulbus: $\underline{8,940} + \underline{0,503}$

c. 200 E Liquemin pro Maus

Anzahl der Versuchstiere: 5 Albinomäuse.

Mittlere Mitoserate pro Haarbulbus: $\underline{7,700} + \underline{1,007}$

d. 40 E Liquemin pro Maus

Anzahl der Versuchstiere: 5 Albinomäuse.

Mittlere Mitoserate pro Haarbulbus: $\underline{10,332} + \underline{1,357}$

e. 8 E Liquemin pro Maus

Anzahl der Versuchstiere: 4 Albinomäuse

Mittlere Mitoserate pro Haarbulbus: $\underline{8,196} + \underline{0,878}$

f. 1,6 E Liquemin pro Maus

Anzahl der Versuchstiere: 5 Albinomäuse

Mittlere Mitoserate pro Haarbulbus: $\underline{9,100} + \underline{0,621}$

II. Eleparon

Dieser Heparinkörper, den wir an 24 Mäusen unter den gleichen experimentellen Bedingungen wie bei Liquemin auf seine Hemmung des Haarwachstums testeten, rief bei den Versuchstieren keine äußerlich sichtbaren Verhaltensänderungen hervor. Die Verdünnung des Präparates erfolgte wieder mit physiologischer Kochsalzlösung. Ebenso betrug die Einwirkungsdauer 5 Stunden.

Injektionsart und die zusätzliche Applikation von Colchizin waren genau wie im vorhergehenden Versuch. Die Dosierungen wurden wie folgt gewählt:

- a. 2.000 E Eleparon pro Maus
Anzahl der Versuchstiere: 4 Albinomäuse
Mittlere Mitoserate pro Haarbulbus: 9,243 + 0,788
- b. 1.000 E Eleparon pro Maus
Anzahl der Versuchstiere: 5 Albinomäuse
Mittlere Mitoserate pro Haarbulbus: 9,576 + 0,616
- c. 2.000 E Eleparon pro Maus
Anzahl der Versuchstiere: 5 Albinomäuse
Mittlere Mitoserate pro Haarbulbus: 6,112 + 1,192
- d. 40 E Eleparon pro Maus
Anzahl der Versuchstiere: 5 Albinomäuse
Mittlere Mitoserate pro Haarbulbus: 8,076 + 1,021
- e. 1,6 E Eleparon pro Maus
Anzahl der Versuchstiere: 5 Albinomäuse
Mittlere Mitoserate pro Haarbulbus: 10,544 + 1,436

III. Thrombocid

Bei den 23 Albinomäusen, die wir mit diesem Heparinoid behandelten, konnten wir selbst bei den höchsten von uns angewendeten Dosen toxische Allgemeinwirkungen irgendwelcher Art äußerlich nicht beobachten. Die Verdünnung des Medikamentes und die zusätzliche Injektion von Colchizin geschah wie in den vorangegangenen Versuchen. Auch die Einwirkungsdauer war die gleiche.

- a. 20 mg Thrombocid pro Maus
Anzahl der Versuchstiere: 4 Albinomäuse
Mittlere Mitoserate pro Haarbulbus: 3,264 + 0,487
- b. 10 mg Thrombocid pro Maus
Anzahl der Versuchstiere: 4 Albinomäuse
Mittlere Mitoserate pro Haarbulbus: 5,760 + 0,130

- c. 4 mg Thrombocid pro Maus
Anzahl der Versuchstiere: 3 Albinomäuse
Mittlere Mitoserate pro Haarbulbus: $\underline{6,084} + \underline{0,245}$
- d. 2 mg Thrombocid pro Maus
Anzahl der Versuchstiere: 4 Albinomäuse
Mittlere Mitoserate pro Haarbulbus: $\underline{4,060} + \underline{0,370}$
- e. 0,08 mg Thrombocid pro Maus
Anzahl der Versuchstiere: 4 Albinomäuse
Mittlere Mitoserate pro Haarbulbus: $\underline{9,218} + \underline{1,610}$
- f. 0,016 mg Thrombocid pro Maus
Anzahl der Versuchstiere: 4 Albinomäuse
Mittlere Mitoserate pro Haarbulbus: $\underline{7,332} + \underline{0,362}$

IV. Bei den oben geschilderten Versuchsreihen erfolgten die Injektionen immer subkutan unter die Rückenhaut. Unter der Annahme, daß bei intraperitonealer Injektion die Resorption der Medikamente schneller erfolgt, führten wir eine Versuchsserie mit Eleparon intraperitoneal durch. Es wurden hierzu 3 Tiere verwendet bei einer Eleparondosis von 2.500 E. Colchizin wurde aus den erwähnten Gründen in gleicher Menge wie in den vorhergehenden Versuchen gegeben.

Es zeigte sich bei dieser Applikationsart, daß spätestens eine halbe Stunde nach der Injektion keine Maus mehr am Leben war. Sofort im Anschluß an die Injektion zeigten die Tiere im Vergleich zu den unbehandelten Mäusen für kurze Zeit eine ausgeprägte Bewegungsarmut; danach erfolgte eine Periode allgemeinen klonischen Muskelzuckens, das nach etwa 15 Minuten in eine starke Tetanie überging; die Tiere lagen dann mit weit abgespreizten Beinen auf dem Bauch und verendeten in diesem Zustand.

Trotzdem zählten wir in allen drei Fällen die Mitosen in den Haarbulbi der epilierten Hautbezirke. Wir erhielten dabei die folgenden Ergebnisse:

Tier 1:	7,048 Mitosen pro Haarbulbus
Tier 2:	3,136 " " "
Tier 3:	2,320 " " "

Daraus errechnet sich eine mittlere Mitoserate pro Haarbulbus von 4,168.

BESPRECHUNG DER ERGEBNISSE

1. Das Verhalten der Tiere unter der Wirkung der Antikoagulantien

Allgemein läßt sich sagen, daß alle Versuchstiere die relativ sehr hohen Antikoagulantendosen reaktionslos vertrugen; zumindest im äußeren Verhalten der Mäuse war nichts Auffälliges zu erkennen, sofern die Medikamenteninjektion subkutan erfolgte. Wurden die Antikoagulantien aber, wie wir das in einem Nebenversuch mit Eleparon durchführten, intraperitoneal verabfolgt (Dosis 2.500 E), so starben die Tiere nach etwa 30 Minuten unter tonisch-klonischen Krämpfen, wie im Kapitel Versuchsergebnisse ausführlich beschrieben ist. Die Ursache dieser hohen Letalität nach intraperitonealer Injektion möchten wir darin sehen, daß vom Peritonealraum aus die Resorption des Medikamentes wesentlich schneller erfolgt als vom subkutanen Gewebe aus; demnach wäre die Dosis von 2.500 E Eleparon für die intraperitoneale Verabreichung als zu hoch anzusehen.

Bei der von uns in allen Hauptversuchen angewendeten subkutanen Injektionsart ließ sich eine Dosisabhängigkeit nach dem Verhalten der Tiere nicht nachweisen. Selbst bei den höchsten von uns gegebenen Dosen (Liquemin: 2.000 E pro Maus, Eleparon: 2.000 E pro Maus und Thrombocid: 20 mg pro Maus) zeigten alle Tiere ein völlig normales Verhalten.

2. Die Mitoserate in den Haarbulbi in Abhängigkeit von der Medikamentendosis

Für Liquemin und Eleparon ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Mitoseraten der verschiedenen von uns gewählten Dosen. Z.B. betrug die Anzahl der Mitosen pro Haarbulbus bei 2.000 E Liquemin $8,372 \pm 1,658$ und bei 8 E $8,196 \pm 0,878$. Genauso verhielt es sich bei Eleparon: Bei 2000 E zählten wir $9,243 \pm 0,788$ Mitosen gegenüber $8,076 \pm 1,021$ Mitosen bei 40 E.

Für Thrombocid hingegen erscheint es auf Grund unserer Ergebnisse wahrscheinlich zu sein, daß eine Dosisabhängigkeit in bezug auf den Effekt auf das Haarwachstum vorhanden ist. Bei der höchsten Dosis von 20 mg zählten wir im Mittel $3,264 \pm 0,487$ Mitosen; bei 0,08 mg dagegen $9,218 \pm 1,610$. Diese Differenz ist statistisch weit gesichert: $P < 0,0005$.

Es ist klar, daß sich eine Dosiswirkungskurve für Liquemin und Eleparon wegen der geringen Anzahl sowohl der Versuche als auch der Versuchstiere nicht aufstellen ließ; das war auch nicht der Zweck unserer Arbeit.

Aus der Tatsache, daß für das Thrombocid, wenn man die Haar-Wachstumshemmung der höchsten Dosis mit derjenigen der niedrigsten vergleicht, ein signifikanter Unterschied besteht, darf man wohl den Schluß ziehen, daß Thrombocid gegenüber Liquemin und Eleparon eine größere Alopecierate bewirken muß.

3. Die mittlere Mitoserate nach Antikoagulantienanwendung im Vergleich zur normalen Mitoserate

Wenn auch, wie im vorangehenden Kapitel dargelegt, eine Dosisabhängigkeit im Sinne einer Dosenwirkungskurve von uns nicht nachgewiesen werden konnte, so ist der Unterschied in bezug auf die Mitoserate zwischen behandelten und unbehandelten Tieren bei allen drei Antikoagulantien statistisch signifikant, insofern als alle drei Präparate eine deutliche Haarwachstumshemmung verursachen.

a. Liquemin

Wie die nachfolgende Tabelle 4 zeigt, ist bei 5 der insgesamt 6 verschiedenen Dosen die Mitosehemmung, verglichen mit der normalen Mitoserate, statistisch hoch signifikant.

Tabelle 4

Mittlere Mitoserate + $\bar{x}$ aus 10 Leervers.	Liquemin			Statistische Signifikanz P
	Dosis	N	Mittlere Mitoserate + $\bar{x}$	
12,264 $\pm$ 0,668	2000 E	4	8,372 $\pm$ 1,658	= 0,025
	1000 E	5	8,940 $\pm$ 0,503	< 0,0025
	200 E	5	7,700 $\pm$ 1,007	< 0,0025
	40 E	5	10,332 $\pm$ 1,357	< 0,05
	8 E	4	8,196 $\pm$ 0,878	< 0,0025
	1,6 E	5	9,100 $\pm$ 0,621	< 0,0025

N = Anzahl der Versuchstiere

b. Eleparon

Eine deutliche Haarwachstumshemmung wird auch durch Eleparon verursacht. Das Ausmaß dieser Hemmung ist, gemessen wieder an der Mitoserate in den Haarbulbi, etwa das gleiche wie bei Liquemin, wie die Tabelle 5 zeigt.

Tabelle 5

Mittlere Mitoserate + $\pm$ aus 10 Leervers.	Eleparon			Statistische Signifikanz P
	Dosis	N	Mittlere Mitoserate + $\pm$	
12,264 $\pm$ 0,668	2000 E	4	9,243 $\pm$ 0,788	< 0,01
	1000 E	5	9,576 $\pm$ 0,616	< 0,01
	200 E	5	6,113 $\pm$ 1,192	< 0,0005
	40 E	5	8,076 $\pm$ 1,021	< 0,0025
	1,6 E	5	10,544 $\pm$ 1,436	= 0,15

N = Anzahl der Versuchstiere

c. Thrombocid

Thrombocid hat im Vergleich zu Liquemin und Eleparon die stärkste mitosehemmende Wirkung in den Haarbulbi. Nach Injektion von 20 mg Thrombocid zählten wir z.B. 3,264 $\pm$ 0,487 Mitosen pro Haarbulbus gegenüber 12,264 $\pm$ 0,668 Mitosen im Leerversuch mit physiologischer Kochsalzlösung. Bei 2000 E Liquemin, welche therapeutisch gesehen ungefähr 20 mg Thrombocid entsprechen, fanden wir, wie oben beschrieben, dagegen 8,372 $\pm$ 1,658 Mitosen.

Die folgende Tabelle 6 gibt die Mitoserate nach Verabreichung verschiedener Thrombociddosen wieder, als Vergleichswert noch einmal die normale Mitoserate und die statistische Signifikanz.

Tabelle 6

Mittlere Mitoserate + ξ aus 10 Leervers.	Thrombocid			Statistische Signifikanz P
	Dosis	N	Mittlere Mitoserate + ϵ	
12,264 $\pm$ 0,668	20 mg	4	3,264 $\pm$ 0,487	< 0,0005
	10 mg	4	5,760 $\pm$ 0,130	< 0,0005
	4 mg	3	6,084 $\pm$ 0,245	< 0,0005
	2 mg	4	4,060 $\pm$ 0,370	< 0,0005
	0,08 mg	4	9,218 $\pm$ 1,610	< 0,05
	0,016 mg	4	7,332 $\pm$ 0,362	< 0,0005

N = Anzahl der Versuchstiere

Wie aus unseren Tabellen hervorgeht, tritt bei allen drei von uns untersuchten Antikoagulantien in den niedrigen Dosierungsbereichen je einmal ein Mittelwert für die Mitosenzahl auf, dessen Unterschied zum Mittelwert des Leerversuches nicht mehr, bzw. bei Thrombocid gerade noch signifikant ist. Hieraus kann man mit Einschränkung eine gewisse Dosisabhängigkeit ableiten; doch möchten wir nochmals mit Nachdruck wiederholen, daß sich aus früher ausführlich dargelegten Gründen eine exakte Dosenwirkungskurve nicht aufstellen ließ.

4. Vergleich der tierexperimentellen Ergebnisse mit den klinischen Erfahrungen

Unsere experimentell gewonnenen Ergebnisse mit Liquemin, Eleparon und Thrombocid stimmen in wesentlichen Punkten mit den klinischen Erfahrungen, die bisher mit diesen Medikamenten gesammelt wurden, überein:

Alle genannten Präparate verursachen eine deutliche, statistisch signifikante Haarwachstumshemmung.

Für Liquemin und entsprechend für Eleparon konnten wir genauso wenig wie MERZ (1950) eine Dosisabhängigkeit feststellen.

Thrombocid setzt im Vergleich zu Liquemin und Eleparon die mitotische Aktivität in den Haarmatrixzellen stark herab; dies bestätigt die klinischen Erfahrungen von THOMASCHECK (1954), der in 89 bis 99% aller seiner mit Thrombocid behandelten Fälle eine mehr oder weniger ausgeprägte Alopecie beob-

achtete. Auch BELLER (1960) berichtet, daß nach Heparinanwendung mit einer Alopecierate von 60% zu rechnen ist und daß sich diese nach Heparinoid-applikation auf 80 bis 100% steigert.

ZUSAMMENFASSUNG

In der vorliegenden Arbeit wird der Einfluß von Antikoagulantien auf das Haarwachstum tierexperimentell untersucht.

Einleitend werden die für den Zusammenhang der Arbeit wesentlichen Forschungsergebnisse über das Haarwachstum mit der entsprechenden literarischen Übersicht erwähnt.

Bei unseren Untersuchungen ermittelten wir die Mitoseraten pro Haarbulbus unter dem Einfluß der drei Antikoagulantien: Liquemin (= Heparin), Eleparon (= Heparinkörper) und Thrombocid (= Heparinoid). Die Zählung der Mitosen im histologischen Präparat unter dem Mikroskop erfolgte am 10. Tag des durch Epilation künstlich eingeleiteten 2. Haarzyklus. Die Zahl der Versuchstiere betrug 90 männliche, 21 Tage alte Albinomäuse. Die Medikamente wurden in den Hauptversuchen subkutan, in einem Nebenversuch intraperitoneal verabreicht. Zusätzlich wurde aus zähltechnischen Gründen in allen Fällen Colchizin, ebenfalls subkutan, injiziert. Die Einwirkungszeit der Präparate betrug stets 5 Stunden. Aus 10 Leerversuchen ermittelten wir zum Vergleich die normale Mitoserate.

Alle Ergebnisse wurden statistisch geprüft. - Auf Grund unserer Untersuchungen kommen wir zu folgenden Resultaten:

Alle drei von uns getesteten Antikoagulantien haben eine statistisch gesicherte Hemmwirkung auf die Mitoserate in den Haarfollikeln und damit auf das Haarwachstum.

Während selbst höchste Dosen bei subkutaner Injektion äußerlich reaktionslos von den Versuchstieren vertragen wurden, starben nach intraperitonealer Anwendung (Eleparon: 2500 E) alle Mäuse nach spätestens einer halben Stunde. Eleparon erreicht bei dieser Applikationsart in bezug auf die Haarwachstumshemmung die gleiche Wirkung wie subkutan injiziertes Thrombocid.

Das Ausmaß dieser Hemmung ist bei Liquemin und Eleparon etwa gleich. Im Vergleich zu den Kontrollversuchen beträgt die Herabsetzung der Mitoserate

in den Haarbulbi bei beiden Substanzen etwa 30%. Nach Thrombocidanwendung erniedrigt sich die mitotische Aktivität um etwa 75%.

Die Ergebnisse unserer tierexperimentellen Untersuchungen bestätigen in allen wesentlichen Punkten die bisherigen klinischen Beobachtungen über Haarausfall nach Antikoagulantienanwendung.

ANHANG

Tabelle I: Liquemin

Dosis	Tier	Mitosen pro 250 Bulbi	Dosis	Tier	Mitosen pro 250 Bulbi
2000 E	1a	1973	40 E	4a	3106
	1b	3220		4b	2114
	1c	1959		4c	3556
	1d	1221		4d	2479
1000 E	2a	1838		4e	1661
	2b	2191	8 E	5a	1983
	2c	2599		5b	2615
	2d	2190		5c	2061
	2e	2359		5d	1535
200 E	3a	1293	1,6 E	6a	1925
	3b	1441		6b	2526
	3c	2378		6c	2516
	3d	1939		6d	1794
	3e	2574		6e	2613

Tabelle II: Eleparon

Dosis	Tier	Mitosen pro 250 Bulbi
2000 E	1a	1793
	1b	2746
	1c	2311
	1d	2397
1000 E	2a	2225
	2b	1983
	2c	2399
	2d	2920
	2e	2442
200 E	3a	665
	3b	2315
	3c	1806
	3d	1127
	3e	1727
40 E	4a	1898
	4b	1181
	4c	2775
	4d	2203
	4e	2037
1,6 E	5a	3896
	5b	2864
	5c	2459
	5d	1827
	5e	2134

Tabelle III: Thrombocid

Dosis	Tier	Mitosen pro 250 Bulbi	Dosis	Tier	Mitosen pro 250 Bulbi
20 mg	1a	1133	0,4 mg	4a	1455
	1b	614		4b	1664
	1c	882		4c	1596
	1d	637			
10 mg	2a	1457	0,08 mg	5a	3228
	2b	1349		5b	1643
	2c	1502		5c	2736
	2d	1453		5d	1611
2 mg	3a	944	0,016 mg	6a	1997
	3b	883		6b	1927
	3c	1295		6c	1585
	3d	938		6d	1822

Tabelle IV: Physiologische Kochsalzlösung

Dosis	Tier	Mitosen pro 250 Bulbi	Dosis	Tier	Mitosen pro 250 Bulbi
0,2 ml	1a	2538	0,2 ml	2a	4025
	1b	2962		2b	2562
	1c	3439		2c	2389
	1d	2871		2d	2853
	1e	3466		2e	3557

Tabelle V: Aqua destillata

Dosis	Tier	Mitosen pro 250 Bulbi
0,2 ml	1a	2506
	1b	3905
	1c	2409
	1d	4358
	1e	2252
	1f	3197

Säulendiagramme:

Erklärung

Die nachstehend abgebildeten drei Säulendiagramme veranschaulichen die Hemmung der mitotischen Aktivität in den Haarbulbi durch die Antikoagulantien Liquemin (Säulendiagramm 1), Eleparon (Säulendiagramm 2) und Thrombocid (Säulendiagramm 3)

An den Ordinaten sind jeweils die Mitosen pro Haarbulbus und an den Abszissen die einzelnen Dosen der Antikoagulantien aufgetragen. Die waagerechten Säulen geben den Mittelwert der normalen Mitoserate und dessen mittlere Abweichung wieder; dieser Wert wurde in Leerversuchen mit physiologischer Kochsalzlösung gewonnen. Die senkrechten Säulen zeigen die Mitoserate mit ihren Streuungen bei verschiedenen Dosen der drei Medikamente.

In bezug auf Einzelheiten wird auf die vorangehenden Kapitel, insbesondere auf die Besprechung der Ergebnisse, verwiesen.

Die im Anschluß an die Säulendiagramme wiedergegebene Abbildung stellt noch einmal alle Ergebnisse zusammen. Die mittleren Abweichungen der Mittelwerte wurden hierbei aus Gründen der Übersichtlichkeit weggelassen. Die Skaleneinteilungen an der Ordinate und der Abszisse sind wie bei den Säulendiagrammen.

MITOSEN / HAARBULBUS

15

10

05

NORMALE
MITOSERATE

E LIQUEMIN

15

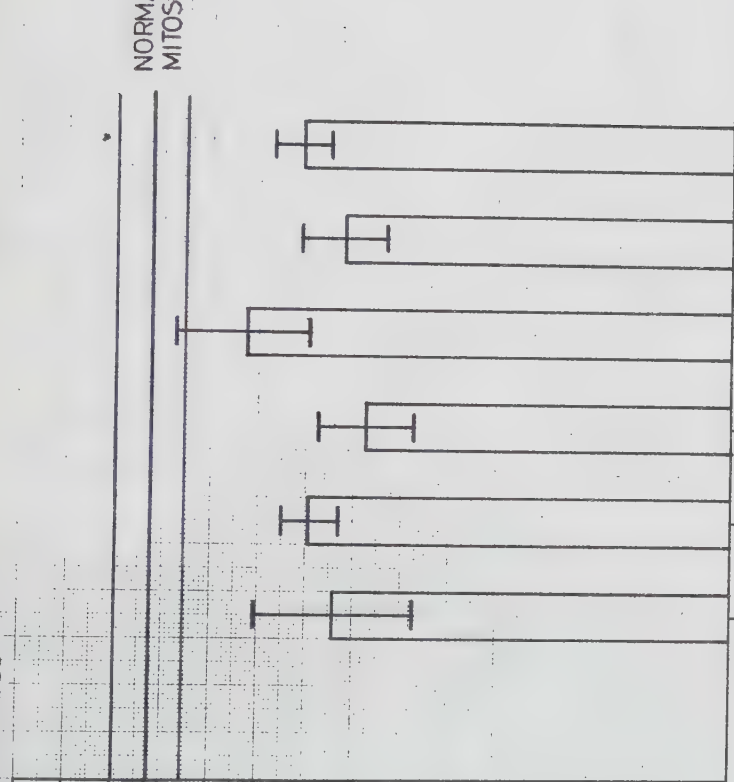
8

40

200

1000

2000



MITOSEN / HARBULBUS

15

NORMALE
MITOSBRATE

10

05

2000

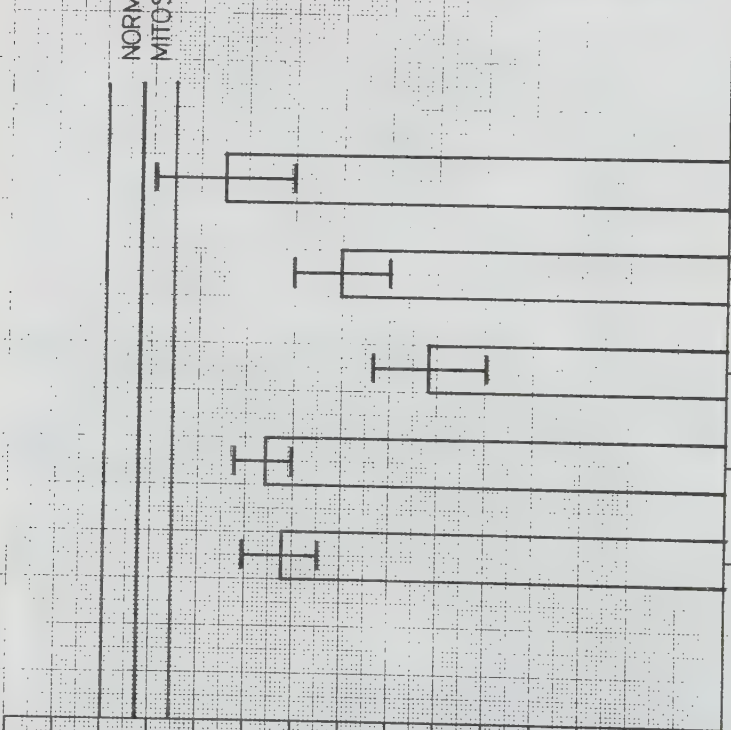
1000

200

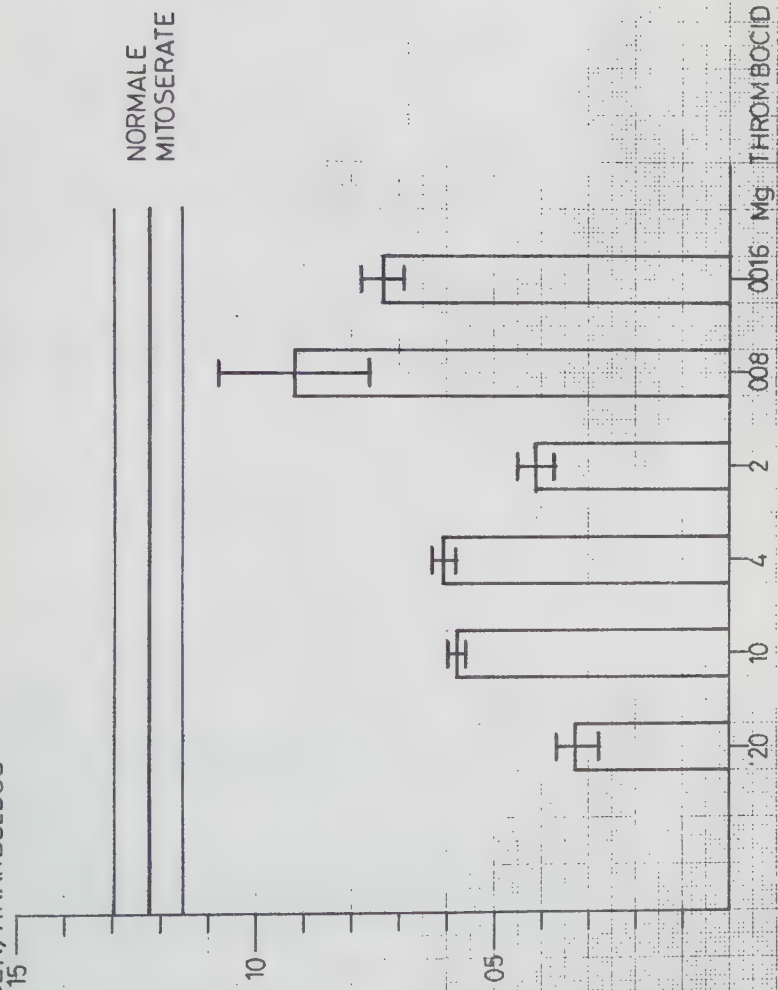
40

16

E ELEPARON



MITOSEN/HAARBULBUS



NORMALE
MITOSERATE

MITOSEN / HAARBULBUS

15

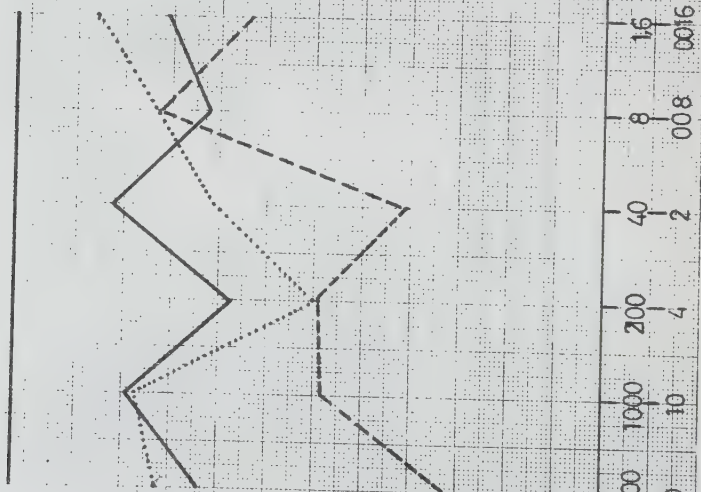
10

05

NaCl 0.9% ig

2000 1000 200 40 2 0.08 0.016 Mg

LIPUEMIN
ELEPARON
THROMB.



LITERATURVERZEICHNIS

1. ASTRUP, F., H.H.K.FLYGER und J.GORMSEN:
The Anticoagulans Activity and Toxicity of Dextran Sulphate and a Xylan Polysulphuric Acid. Scand.J.Clin.a.Lab.Invest. 7, 204 (1955)
2. AUBER, L.:
The anatomy of follicles producing wollfibres with special reference to Keratinisation. Trans.Roy.Soc. (Edinburgh) 62, 191-254 (1952)
3. BELLER, F.K.:
Arzneimittelschäden von Antikoagulantien und Thrombolytica.
"Der Internist", 1.Jg., 9, 442-447 (1960)
4. BEUTNAGEL, J. und H.C.FRIEDRICH:
N.med. Welt, Stuttgart, Juni 1950, Nr.12; Tbc.-Arzt 2 (1948) S.723
5. BLOCK, W., Jr., L.CRUMPACKER, T.DRY und R.P.GAGE:
J.Amer.Med.Ass. 150, 259 (1952)
6. BLUMENFELD, C.M.:
Periodic Mitotic Activity in the Epidermis of Albino Rat.
Science 90, 446-447 (1939)
7. BLUMENFELD, C.M.:
Normal and abnormal mitotic activity. I. Comparison of periodic activity in epidermis, renal cortex and submaxillary gland of the albino rat.
Arch.Path. 33, 770-776 (1942)
8. BOCK, H.E.:
Dtsch.med.Wschr. (1957) S.1889
9. BORUM, K.:
Hair pattern and Hair succession in the Albino Mouse.
Acta path. et microbiol.Scandinav. 34, 521-541 (1954)
10. BRAUN-FALCO, O.:
Über die mitotische Aktivität in der Haarmatrix bei der Albinomaus während eines künstlich induzierten Haarzyklus.
Arch.klin.exp.Derm. 215, 63-78 (1962)
11. BRUES, A.M.:
The effect of colchizine on regenerating liver.
J.Physiol., Lond. 86 63-64 (Proceedings of the Physiological Society, February 15, 1936)

12. BULLOUGH, W.S.:
Mitotic activity in the adult male mouse, *Mus musculus* L. The diurnal cycles and their relation to waking and sleeping.
Proc.Roy.Soc. B 135, 212-233 (1948a)
13. BULLOUGH, W.S.:
The effect of experimentally induced rest and exercise on the epidermal mitotic activity of the adult male mouse. *Mus musculus* L.
Proc.Roy.Soc. B 135, 233-242 (1948b)
14. BULLOUGH, W.S.:
The effect of high and low temperatures on the epidermal mitotic activity of the adult male mouse, *Mus musculus* L.
J.Exper.Biol. 26, 76-82 (1949a)
15. BULLOUGH, W.S.:
Age and mitotic activity in the male mouse, *Mus musculus* L.
J.Exper.Biol. 26, 261-286 (1949c)
16. BULLOUGH, W.S.:
The actions of colchizine in arresting epidermal mitotics.
J.Exper.Biol. 26, 287-291 (1949d)
17. BULLOUGH, W.S.:
The energy relations of mitotic activity.
Biol.Revs. Cambridge Phil.Soc. 27, 133-168 (1952)
18. BUTCHER, E.O.:
The hair cycles in the albino rat.
Anat.Record 61, 5-19 (1934)
19. BUTCHER, E.O.:
Development of the pilary system and the replacement of hair in mammals.
Ann. New York Acad.Sci. 53, 508-516 (1951)
20. CARLETON, A.:
A rhythmical periodicity in the mitotic division of animal cells.
J.Anat. Lond., 68, 251-263 (1934)
21. CHASE, H.B.:
Growth of the Hair.
Physiol.Revs. 34, 113-126 (1954)

22. CHASE, H.B.:
The physiology and histochemistry of hair growth.
J.Soc.Cosmetic Chemists 4, 9-14 (1955)
23. CHASE, H.B., H.RAUCH and V.W.SMITH:
Critical stages of hair development and pigmentation in the mouse.
Physiol.Zool. 24, 1-8 (1951)
24. COLLINS, H.H.:
Studies of normal moult and of artificially induced regeneration of pe-
lages in *Peromyscus*.
J.Exper.Zool. 27, 73-93 (1918)
25. COOPER, Z.K. and H.C.FRANKLIN:
Mitotic rhythm in the epidermis of the mouse.
Anat.Record 78, 1-8 (1940)
26. CORNBLEET, Th. and L.HOIT:
Alopecia from Coumarin.
A.M.A.Arch.Dermat. 75, 440-441 (1957)
27. DANNEEL, R.:
Die Entwicklung der Haare bei der Ratte.
Z.Morph.u.Okol.Tiere 20, 733-754 (1931)
28. DAVID, L.T.:
Studies on the expression of genetic hairlessness in the house mouse
(*Mus musculus*). I. Skin folds. II. Precocious hair regeneration.
III. Reactions to benzyl mercaptan. IV. Skin grafts and parabiosis.
J.Exper.Zool. 68, 501-518 (1934)
29. DRY, F.W.:
The coat of the mouse (*Mus musculus*).
J.Genetics 16, 287-340 (1926)
30. DUSTIN, A.P.:
Contribution à l'étude de l'action des poisons caryoclasiques sur les
tumeurs animales; action de la colchicine sur le sarcome greffé, type
Crocker, de la souris.
Bull. Acad.Roy de Méd. de Belgique 14, 487-502 (1934)
31. FISCHER, R., J.BIRCHER und Th.REICH:
Der Haarausfall nach antikoagulierender Therapie.
Schweiz.med.Wschr. 83, 509-511 (1953)

32. FRASER, A.S.:
Growth of the mouse coat.
J.Exper.Zool. 117, 15-29 (1951)
33. GEIGY, J.R. (AG):
Documenta Geigy, Wissenschaftliche Tabellen, 6. Auflage, S.32, Basel (1960)
34. HADDOW, A., L.A. ELSER, E.M.F. ROE, K.M. RUDALL and G.M. TIMMINS:
Artificial productions of coat in the growth of hair.
Nature, Lond. 155, 379-381 (1945)
35. HALSE, Th.:
 1. Zur Wirkung des Heparins auf die Fibrinolyse.
Enzylogia XIII, 176 (1949)
 2. Thrombostase und Thrombolyse mit Heparin und Heparinoiden.
Langenbecks Arch.u.Dtsch.Z.Chir. 264, 84 (1950)
36. HANSON, J.:
The histogenesis of the epidermis in the rat and mouse.
J. Anat. 81, 174-197 (1947)
37. HIRSCHBOECK, J.S., F.W. MADISON und A.V. PISCIOTTA:
Alopecie and other toxic effects of Heparin and synthetic Heparinoids.
Amer.J.Med.Sci. 277, 279-282 (1954)
38. JÜRGENS, J.:
Indikation und Überwachung der Antikoagulantientherapie.
"Der Internist", 1.Jg., Heft 6, S.242-250 (1960)
39. JOHOW, R. und H.A. THIES:
Weitere Fortschritte der Behandlung des thrombo-embolischen Geschehens mit Antikoagulantien.
Chirurg 22, 153-157 (1952)
40. JORPES, J.E.:
An in Vivo Method for the Assay of Heparin.
Int.Tagung Thrombose u. Embolie, Basel (1954)
41. KAUTZSCH:
Über Wirkungsweise und Anwendung eines neuen Heparinkörpers.
Med. Wschr. 81, 1846-1850 (1956)

42. KRANZ, H.:
Zur Frage des Haarausfalles nach Thrombocid.
Ärztl. Wschr. 8, 936-937 (1953)
43. KUSKE, H. und SOLTERMANN, W.:
1. Toxischer Haar ausfall nach Behandlung mit Antikoagulantien (Thrombocid).
Dermatologica 115, 749-750 (1957)
44. LEHNARTZ, E.:
Chemische Physiologie, 11. Auflage 1959
45. LEUTHARDT, F.:
Lehrbuch der physiologischen Chemie, 15. Auflage, Berlin; (1963)
S. 37-39, S. 584-585
46. LIST, F. J.:
Contribution aux réactions cellulaires provoquées par la colchicine.
Compt. rend. Soc. de Biol. 115, 1421-1423 (1934)
47. MERZ, W. R.:
Die Behandlung der Thrombose und Lungenembolie mit Antikoagulantien.
Verlag S. Karger Basel (1950)
48. MOHN, M. P.:
The Effects of Different Hormonal States on the Growth of Hair in Rats.
In: "The Biology of Hair Growth", hrsg. v. W. Montagna und R. A. Ellis,
Acad. Press, New York, S. 335-398 (1958)
49. MONTAGNA, W. and van SCOTT, E. J.:
The anatomy of the hair follicles, in: The Biology of Hair Growth,
Chapt. 3, Ellis, Acad. Press, New York (1958)
50. OHNACKER, H.:
Das Verhalten der mitotischen Aktivität in der Haarmatrix während eines
Haarzyklus bei Albinomäusen, Inaug. Diss. 1960, Mainz
51. ORTIZ-PICON, J. M.:
Über Zellteilungsfrequenz und Zellteilungsrythmus in der Epidermis der
Maus.
Z. Zellforsch. 19, 488-509 (1933)
52. OWREN, P. A.:
T. norske Laegeforen, 78, S. 571 (1958)

53. SENTAIN, P.:
Action de la colchicine sur la division cellulaire au cours du développement du Triton. Montpellier méd. 21-22, 491-492 (1942a)
54. SENTAIN, P.:
Action expérimentale de la colchicine sur la mitose chez batraciens anoures à l'état adulte et au cours du développement. Montpellier méd. 21-22, 494-495 (1942b)
55. SCHMID, E., F. SCHEIFFARTH, S. WITTE und W. ROSCHINSKY:
Zur spasmolytischen Wirkung von Heparin und Thrombocid.
Arzneimittelforsch. 8, 246 (1958)
56. SCHÖLL, H. und G. SCHEFFLER:
Heparinklärfaktor und Lipoidstoffwechsel.
Dtsch. med. Wschr. 82, 1405 (1957).
57. STÖHR, Ph.:
Entwicklungsgeschichte des menschlichen Wollhaares.
Anat. Hefte 23, 1-66 (1903)
58. THOMASCHECK, G.:
Über die Verhinderung des medikamentös bedingten Haarausfalles durch Vitamin D₂ in Milch-Eiweißbindung.
Dtsch. med. Wschr. 79, 41-45 (1954)
59. WAALER, B. A.:
Acta med. Scand. 1957, S. 289 (1957)
60. ZUCKSCHWERT, L. und H. A. THIES:
Antikoagulantien in der Humanmedizin. III. Hamburger Symposion über Blutgerinnung, hrsg. v. L. Zuckschwert und H. A. Thies, Friedrich-Karl-Schattauer-Verlag (1960), S. 18-19

Herrn Professor Dr.med. O . B r a u n - F a l c o , Direktor der Klinik
für Haut- und Geschlechtskrankheiten an der Philipps-Universität
Marburg a.d.Lahn, spreche ich an dieser Stelle meinen Dank aus
für die freundliche Überlassung des Themas meiner Dissertation und
für die tatkräftige Unterstützung bei deren Abfassung.

LEBENS LAUF

Als Sohn des Armeemoffiziers N. Djahanschahi und seiner Ehefrau Tadj, geb. Hadjiwandi, wurde ich am 14. Mai 1935 in Schiras/Iran geboren.

Die Volks- und Oberschule besuchte ich in meinem Geburtsort, wo ich im Jahre 1954 die Reifeprüfung bestand.

Das Medizinstudium absolvierte ich an der Universität Mainz, wo ich im Jahre 1958 das Physikum und 1962 das medizinische Staatsexamen bestand.

Zur Zeit befinde ich mich im 2. Medizinalassistentenjahr, das im Mai 1965 beendet sein wird.

